(19)日本国特許庁（ＪＰ）　(12) 公開特許公報（A）　(11)特許出願公開番号

特開平10－231247

(43)公開日　平成10年(1998)９月２日

(51)Int.Cl.⁶	識別記号	FI	
A61K 31/47	ADZ	A61K 31/47	ADZ
	ACJ		ACJ
	AED		AED
// C07D 215/22		C07D 215/22	

審査請求　未請求　請求項の数4　OL　（全６頁）

(21)出願番号　特願平9－30140

(22)出願日　平成９年(1997)２月14日

(31)優先権主張番号　特願平8－335462

(32)優先日　平８(1996)12月16日

(33)優先権主張国　日本（ＪＰ）

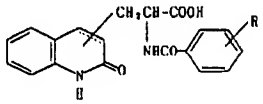
(71)出願人　000206956
大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町２丁目９番地

(72)発明者　野田　公俊
千葉県四街道市美しが丘三丁目６番14号

(74)代理人　弁理士　青山　葆　（外１名）

(54)【発明の名称】　生体内毒素型細菌性感染症治療剤

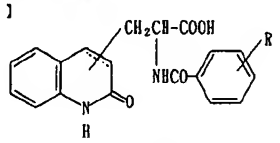
(57)【要約】
【課題】　ＡＤＰ－リボシル化阻害作用に基づく新しい生体内毒素型細菌性感染症治療剤を提供する。
【解決手段】　一般式
【化１】



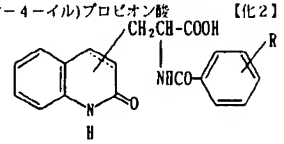
（式中、Rはハロゲン原子）で示されるカルボスチリル誘導体またはその塩を有効成分とする生体内毒素型細菌性感染症治療剤。

1　2

【特許請求の範囲】
【請求項１】　一般式
【化１】



[式中、Rはハロゲン原子を意味し、該カルボスチリル骨格上の置換基の置換位置は３位または４位であり、またカルボスチリル骨格の３位と４位間の結合は１重結合または２重結合を示す]で示されるカルボスチリル誘導体またはその塩を有効成分とする生体内毒素型細菌性感染症治療剤。
【請求項２】　有効成分が２－(４－クロルベンゾイルアミノ)－３－(２－キノロン－４－イル)プロピオン酸またはその塩である請求項１に記載の生体内毒素型細菌性感染症治療剤。
【請求項３】　該感染症が生体内毒素型細菌性腸管感染症である請求項２に記載の治療剤。
【請求項４】　２－(４－クロロベンゾイルアミノ)－３－(２－キノロン－４－イル)プロピオン酸またはその塩および抗生物質を有効成分とする生体内毒素型細菌性腸管感染症治療剤。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【発明の属する技術分野】本発明は、ＡＤＰ－リボシル化阻害剤、特に、毒素原性大腸菌、サルモネラ属、病原性ビブリオ（コレラ菌、腸炎ビブリオ）、赤痢菌などに代表される生体内毒素型細菌による感染症、なかんづく腸管感染症の治療剤に関する。さらに詳しくは、一般式（Ｉ）
【化２】



（Ｉ）

[式中、Rはハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子）を意味し、該カルボスチリル骨格上の置換基の置換位置は３位または４位であり、またカルボスチリル骨格の３位と４位間の結合は１重結合または２重結合を示す]で示されるカルボスチリル誘導体またはその塩、好ましくは、２－(４－クロルベンゾイルアミノ)－３－(２－キノロン－４－イル)プロピオン酸またはその塩を有効成分とするＡＤＰ－リボシル化阻害活性に基づく、生体内毒素型細菌性感染症治療剤に関する。
【０００２】
【従来の技術】上記一般式（Ｉ）で示されるカルボスチリル誘導体およびその製法は特公昭６３－３５６２３号公報に記載されており、それらが抗潰瘍剤として有用であることも知られている。さらに特開平３－７４３２９号公報にはそれらの化合物が胃炎治療剤としても有用であることが記載されている。１９９０年のＷＨＯの統計によれば、世界中の全死亡者の１／３は感染症によって占められ、その中でも急性呼吸器感染症、下痢症、結核の死亡者が最も多く、この３疾患で年間死亡者数が１０００万人に達していると言われている。近年の国際交通の増加と高速化により、人々の各国間の往来は益々頻繁になってきている。それに伴って問題になるのは、人の移動と共に広がる重大疾患の拡散である。特に発生頻度の高い、旅行者下痢症と呼ばれる腸管感染症には、毒素原性大腸菌、サルモネラ属、病原性ビブリオ菌（コレラ菌、腸炎ビブリオ）、赤痢菌、カンピロバクター属菌などの感染性疾患が挙げられる。
【０００３】コレラはコレラ菌の感染によって生じる激しい水様性の下痢を主体とする非常に死亡率の高い疾患である。この水様性下痢の発症機構は次のように考えられている。
１．経口摂取されたコレラ菌が小腸粘膜に付着・定着
２．ＣＴ（コレラトキシン）を産生
３．ＣＴが腸管上皮細胞のアデニレートサイクラーゼを活性化
４．ｃＡＭＰを上昇させる
５．ｃＡＭＰ依存性のＣｌ－チャネル（ＣＦＴＲ）を介してコレラの主症状である水様性下痢を引き起こす。
すなわち、コレラ毒素や百日咳毒素はＧ蛋白質（グアニンヌクレオチド（ＧＴＰとＧＤＰ）を特異的に結合する蛋白質）をＡＤＰ－リボシル化することによってその下流にある情報伝達を阻害する毒素である（病態生理，１４（３），１８１－１８６（１９９５），飯田哲也、余明順、本田武司）。毒素による細胞応答は、受容体刺激が促進性（Ｇｓ）ならびに抑制性ＧＴＰ結合蛋白質（Ｇｉ）を介して、アデニル酸シクラーゼ活性をそれぞれ増加、抑制する系で、数多くの受容体にみられる。この系より細胞内サイクリックＡＭＰ（ｃＡＭＰ）濃度が増減し、ｃＡＭＰ依存性蛋白質リン酸化酵素（Ａ－キナーゼ）活性が変化し、機能蛋白質のリン酸化により導かれる。ＡＤＰ－リボシル化に利用されるＮＡＤは、ＡＤＰリボースとニコチンアミドが結合した構造をもつが、このＡＤＰリボース部が蛋白質へ転移する反応をＡＤＰ－

リボシル化という。この反応はジフテリア毒素が触媒する反応として１９６８年に発見された。ジフテリア毒素の標的蛋白質はＥＦ２（ペプチド鎖伸長因子）で、ＥＦ２はＡＤＰ－リボシル化されると機能を失うので、リボゾーム上でペプチド鎖の伸長が止まり細胞死に至る。

【０００４】コレラトキシンは典型的なＡ－Ｂ型毒素で、活性を有するＡサブユニットと、レセプターへの結合に関与するＢサブユニットからなる。Ａサブユニットは２１．８ｋＤａのＡ１ペプチドと５．４ｋＤａのＡ２ペプチドがＳ－Ｓ結合したもので、一方のＢサブユニットは１１．６ｋＤａでＡサブユニット１個に対してＢサブユニット５個が結合している。コレラトキシンとしての活性を発現するのはＡ１ペプチドであり、Ａ１ペプチドとＡ２ペプチドのあいだのＳ－Ｓ結合の還元が必要である。Ｂサブユニットが細胞膜上のＧＭ１ガングリオシドをレセプターとして細胞に結合し、Ｂサブユニットを介してＧＭ１に結合したＣＴが、エンドサイトーシス（endocytosis）によって取り込まれる。コレラトキシンのＡ１ペプチドは三量体Ｇ蛋白質（Ｇｓ）のαサブユニットをＡＤＰ－リボシル化し、このＡＤＰ－リボシル化されたαサブユニットがエフェクターであるアデニレートサイクラーゼを活性化する。コレラトキシン（Ａ１ペプチド）はＧｓのαサブユニットをＡＤＰ－リボシル化する（すなわち、Ａ１ペプチドはＮＡＤからＡＤＰリボース基を切り出し、Ｇｓαの標的蛋白質に転移させるＡＤＰリボシルトランスフェラーゼ活性を有している）のであるが、このＣＴによるＧｓαのＡＤＰ－リボシル化は、ＧｓαのＧＴＰａｓｅ活性を抑制するためアデニレートサイクラーゼは活性化状態に維持され、その結果、細胞内ｃＡＭＰ濃度が持続的に上昇する。このために、腸管腔側細胞膜上のＮａ＋－Ｃｌ－共輸送系を介した水分吸収が抑制されるとともに、Ｃｌ－チャネルを介したＣｌ－イオンの分泌が促進され、結果として腸管腔への過剰な体液分泌（下痢）が引き起こされる。従って、コレラ菌が産生するコレラトキシンの活性を阻害し、無毒化することができれば、コレラの根本治療は可能になると考えられる。

【０００５】

【発明が解決しようとする課題】上記のような各種の毒素型細菌性の腸管感染症疾患ではＡＤＰ－リボシル化が関与しており、そのＡＤＰ－リボシルトランスフェラーゼを阻害することにより、かかる感染症の根本治療が可能と考えられるため、そのようなＡＤＰ－リボシルトランスフェラーゼ阻害作用を有する薬物の開発が望まれている。

【０００６】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記実情に鑑み、ＡＤＰ－リボシルトランスフェラーゼ阻害作用を有する薬物を見い出すべく種々研究を重ねた結果、前記一般式（Ｉ）で示されるカルボスチリル誘導体、なかんずく、２－（４－クロルベンゾイルアミノ）－３－（２－キノロン－４－イル）プロピオン酸またはその塩が優れたＡＤＰ－リボシルトランスフェラーゼ阻害作用を有し、生体内毒素型細菌性感染症の治療に有用であることを見い出し、本発明を完成するに至った。しかして、本発明は、前記一般式（Ｉ）で示されるカルボスチリル誘導体、なかんずく２－（４－クロロベンゾイルアミノ）－３－（２－キノロン－４－イル）プロピオン酸またはその塩を有効成分とする生体内毒素型細菌性感染症の治療剤を提供するものである。本発明の生体内毒素型細菌性感染症治療剤は、さらに前記一般式（Ｉ）で示されるカルボスチリル誘導体またはその塩と抗生物質を配合した配合剤の形態に調製することもできる。かかる配合剤の形態に使用する抗生物質としては、例えばナフロキサシン、エノキサシン、オフロキサシン、シプロキサシン、ロメフロキサシン、トスフロキサシン、スパフロキサシン、レボフロキサシン等のニューキノロン系抗生物質；例えばテトラサイクリン、テトラサイクリンハイドロクロライド、テトラサイクリンメタホスファイト、オキシテトラサイクリンハイドロクロライド等のテトラサイクリン系抗生物質が例示できる。

【０００７】本発明の生体内毒素型細菌性感染症治療剤は、前記一般式（Ｉ）で示されるカルボスチリル誘導体またはその塩を、所望により上記抗生物質と共に、一般的な医薬製剤の形態に調製される。そのような製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤などの希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、乳剤、懸濁剤等)、シロップ剤などが挙げられる。また、軟膏などに配合して徐放性を高めて使用することもできる。

【０００８】錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸などの賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドンなどの結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖などの崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油などの崩壊抑制剤、第四級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウムなどの吸収促進剤、グリセリン、デンプンなどの保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸などの吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコールなどの滑沢剤などが例示できる。さらに錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

【０００９】丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば、ブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルクなどの賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノールなどの結合剤．ラミナラン、カンテンなどの崩壊剤などが例示できる。坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライドなどを挙げることができる。

【００１０】注射剤として調製される場合には、液剤、乳剤または懸濁剤として調製され、それらは、通常、殺菌され、かつ血液と等張であるのが好ましい。これら液剤、乳剤および懸濁剤の形態に成形するのに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものをすべて使用でき、例えば水、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類などを挙げることができる。なお、この場合等張性の溶液を調製するに充分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを該治療剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤などを、更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤などや他の医薬品を該治療剤中に含有せしめてもよい。

【００１１】本発明の薬剤に含有されるべきカルボスチリル誘導体（Ｉ）またはその塩の量はとくに限定されず広範囲に選択されるが、通常全組成物中１～７０重量％、好ましくは５～５０重量％である。本発明の薬剤の投与方法は特定の治療目的のために特に選択される場合の他はとくに制限はなく、各種製剤形態、患者の年令、性別その他の条件、疾患の程度などに応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、シロップ剤およびカプセル剤の場合には経口投与される。また注射剤の場合には単独であるいはブドウ糖、アミノ酸などの通常の補液と混合して静脈内投与され、さらには必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。

【００１２】本発明の薬剤の投与量は用法、患者の年令、性別その他の条件、疾患の程度などにより適宜選択されるが、通常カルボスチリル誘導体（Ｉ）またはその塩の量は１日当り体重１kg当り０．６～５０mgとするのがよい、また、投与単位形態中に有効成分を１０～１００mg含有せしめるのがよい。

【００１３】

【発明の効果】本発明の化合物は、ＡＤＰ－リボシルトランスフェラーゼを阻害し、蛋白がＡＤＰ－リボシル化されることによっておこる各種の病的症状を改善することができる。具体的には、たとえば、毒素原生大腸菌、サルモネラ属、病原性ビブリオ菌（コレラ菌、腸炎ビブリオ）、赤痢菌、カンピロバクター属菌等の生体内毒素型細菌による腸管感染症の下痢症状等の改善等が挙げられる。

【００１４】

【実施例】つぎに、製剤例および薬理試験を挙げて本発明の薬剤をさらに具体的に説明する。

【００１５】製剤例１

２－（４－クロルベンゾイルアミノ）－３－（２－キノロン－４－イル）プロピオン酸	１５０g
アビセル(商標名、旭化成(株)製)	４０g
コーンスターチ	３０g
ステアリン酸マグネシウム	２g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	１０g
ポリエチレングリコール－６０００	３g
ヒマシ油	４０g
メタノール	４０g

本発明化合物、アビセル、コーンスターチおよびステアリン酸マグネシウムを混合研磨後、糖衣Ｒ１０mmのキネで打錠する。得られた錠剤をヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール－６０００、ヒマシ油およびメタノールからなるフィルムコーティング剤で被覆を行ないフィルムコーティング錠を製造する。

【００１６】製剤例２

２－（４－クロルベンゾイルアミノ）－３－（２－キノロン－４－イル）プロピオン酸	１５０g
クエン酸	１０g
ラクトース	３３５g
リン酸二カルシウム	７００g

プルロニックＦ－６８	３０．０ｇ
ラウリル硫酸ナトリウム	１５．０ｇ
ポリビニルピロリドン	１５．０ｇ
ポリエチレングリコール(カルボワックス１５００)	４．５ｇ
ポリエチレングリコール(カルボワックス６０００)	４５．０ｇ
コーンスターチ	３０．０ｇ
乾燥ラウリル硫酸ナトリウム	３．０ｇ
乾燥ステアリン酸マグネシウム	３．０ｇ
エタノール	適　量

【００１７】本発明化合物、クエン酸、ラクトース、リン酸二カルシウム、プルロニックＦ－６８およびラウリル硫酸ナトリウムを混合する。上記混合物をNo. ６０スクリーンでふるい、ポリビニルピロリドン、カルボワックス１５００および６０００を含むアルコール性溶液で湿式粒状化する。必要に応じてアルコールを添加して粉末をペースト状塊にする。コーンスターチを添加し、均一な粒子が形成されるまで混合を続ける。No.１０スクリーンを通過させ、トレイに入れ１００℃のオーブンで１２～１４時間乾燥する。乾燥粒子をNo.１６スクリーンでふるい、乾燥ラウリル硫酸ナトリウムおよび乾燥ステアリン酸マグネシウムを加え混合し、打錠機で所望の形状に圧縮する。上記の芯部をワニスで処理し、タルクを散布し湿気の吸収を防止する。芯部の周囲に下塗り層を被覆する。内服用のために十分な回数のワニス被覆を行う。錠剤を完全に丸くかつ滑かにするためにさらに下塗層および平滑被覆が適用される。所望の色合が得られるまで着色被覆を行う。乾燥後、被覆錠剤を磨いて均一な光沢の錠剤にする。

【００１８】製剤例３

２－(４－クロルベンゾイルアミノ)－３－(２－キノロン－４－イル)プロピオン酸	５ｇ
ポリエチレングリコール(分子量：４０００)	０．３ｇ
塩化ナトリウム	０．９ｇ
ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート	０．４ｇ
メタ重亜硫酸ナトリウム	０．１ｇ
メチルーパラベン	０．１８ｇ
プロピルーパラベン	０．０２ｇ
注射用蒸留水	１０．０ml

【００１９】上記パラベン類、メタ重亜硫酸ナトリウムおよび塩化ナトリウムを撹拌しながら８０℃で上記の約半量の蒸留水に溶解する。得られた溶液を４０℃まで冷却し、本発明化合物、つぎにポリエチレングリコールおよびポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートをその溶液中に溶解する。次にその溶液に注射用蒸留水を加えて最終の容量に調製し、適当なフィルターペーパーを用いて減菌濾過することにより滅菌して、注射剤を調製する。

【００２０】〔薬理試験〕

アグマチンアッセイ

アグマチンアッセイは、野田らの報告した方法（Kato I., Noda K. ADP-ribosylation of cell membrane proteins by staphylococcal α-toxin and leukocidin in rabbit erythrocytes and polymorphonuclear leukocytes; FEBS Lett., 1989, 281, 185-190）を用いておこなった。すなわち、５０mMのリン酸カリウム緩衝液（pH７．５）〔５mM $MgCl_2$、１００μM グアノシン－３－リン酸（ＧＴＰ）、１００μM〔アデニン－^{14}C〕ＮＡＤ（６００００cpm）、２０mM ジチオスレイトール（ＤＴＴ）、２０mMアグマチンおよび卵白アルブミン（０．１mg／ml）を含有〕に１μgのコレラトキシンＡサブユニット（ＣＴＡ）および被検試料を混合し（全量３００μｌ）、３０℃で３時間作用させた。この反応液から５０μｌ採取し、０．５×２cmのカラムにつめたダウエックス（Dowec）ＡＧ１－Ｘ２（バイオラド社製）に通して未反応の〔アデニン－^{14}C〕ＮＡＤを除き、形成される〔アデニン－^{14}C〕ＡＤＰ－リボシル化アグマチンのカウントを測定した。この〔アデニン－^{14}C〕ＡＤＰ－リボシル化アグマチンの形成を指標に、被検試料によるＡＤＰ－リボシルトランスフェラーゼ活性の阻害率を求めた。上記試験において、試験化合物として本発明化合物の２－（４－クロロベンゾイルアミノ）－３－（２－キノロン－４－イル）プロピオン酸を用い、上記反応系に０～５０mM水溶液として添加、反応させた。また対照として蒸留水を用いた。試験化合物のＡＤＰ－リボシルトランスフェラーゼ活性は、対照の値を１００％として算出した相対活性で示した。その結果を表１に示す。その結果から明らかなように、本発明化合物はＡＤＰ－リボシルトランスフェラーゼ阻害作用を有する。

【００２１】

【表１】

試験化合物濃度（mM）	相対活性（％）±ＳＤ
０	１００　±３．６
０．２	９８．８±８．６
０．５	９２．７±３．３
１．０	９１．６±１．９
２．０	７０．１±２．３
５．０	１６．５±０．２

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-231247
(43)Date of publication of application : 02.09.1998

(51)Int.Cl. A61K 31/47
A61K 31/47
A61K 31/47
// C07D215/22

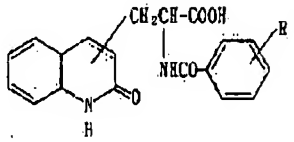
(21)Application number : 09-030140
(22)Date of filing : 14.02.1997

(30)Priority
Priority number : 08335462 Priority date : 16.12.1996 Priority country : JP

(71)Applicant : OTSUKA PHARMACEUT CO LTD
(72)Inventor : NODA KIMITOSHI

(54) THERAPEUTIC AGENT FOR IN VIVO TOXIN TYPE BACTERIAL INFECTION

(57)Abstract:
PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a therapeutic agent for an in vivo toxin type bacterial infectious disease useful for the treatment of the infectious disease caused by the in vivo toxin type bacteria, e.g. enterotoxigenic Escherichia coli or Salmonel la, by formulating a carbostyril derivative as an active ingredient.
SOLUTION: The objective therapeutic agent is obtained by formulating a cabostyril derivative [e.g. 2-(4-chlorobenzoylamino)-3-(2-quinolon-4-yl)propionic acid] of the formula (R is a halogen, and a substituent on the carbostyril skeleton is substituted in the 3-or 4-position and the linkage between 3-and 4-positions on the cabostyril skeleton is a single or double bond) as an active ingredient. The above carbostyril derivative is formulated in a proportion of preferably 1-70wt.% based on the whole composition of medicine. Further, the above medicine is preferably administrated usually at a daily dose of 0.6-50mg/kg as the above carbostyril derivative.



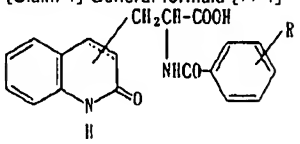
LEGAL STATUS
[Date of request for examination]
[Date of sending the examiner's decision of rejection]
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]
[Date of final disposal for application]

[Patent number]
[Date of registration]
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of extinction of right]

http://www19.ipdl.ncipi.go.jp/PA1/result/detail/main/wAAAlNaOb2DA410231247P1.... 18/05/17

CLAIMS

[Claim(s)]
[Claim 1] General formula [** 1]



It is the living body endotoxin mold bacterial infection therapy agent which makes an active principle the carbostyryl derivative shown by [R means a halogen atom among a formula, and the permutation location of the substituent on this carbostyryl skeleton is the 3rd place or the 4th place, and association of a between indicates the 4th place of 1-fold association or double association to be the 3rd place of a carbostyryl skeleton], or its salt.
[Claim 2] The living body endotoxin mold bacterial infection therapy agent according to claim 1 whose active principle is a 2-(4-KURORU benzoylamino)-3-(2-quinolone-4-IRU) propionic acid or its salt.
[Claim 3] The therapy agent according to claim 2 this whose infectious disease is living body endotoxin mold bacterial enteric infection.
[Claim 4] The living body endotoxin mold bacterial enteric infection therapy agent which makes an active principle a 2-(4-chlorobenzo ylamino)-3-(2-quinolone-4-IRU) propionic acid or its salt, and an antibiotic.

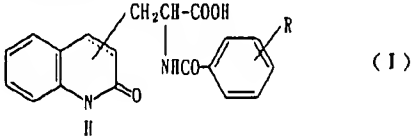
[Translation done.]

* NOTICES *

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2.**** shows the word which can not be translated.
3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]
[0001]
[Field of the Invention] This invention relates to the therapy agent of the infectious disease by the ADP-ribosylation inhibitor and the living body endotoxin mold bacteria especially represented by toxigenic Escherichia coli, Salmonella, a pathogenic vibrion (Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus), the dysentery bacillus, etc., and ********** enteric infection. It is a general formula (I) in more detail.
[Formula 2]



(I)

R means a halogen atom (a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, or iodine atom) among [type. The permutation location of the substituent on this carbostyryl skeleton is the 3rd place or the 4th place. moreover -- a carbostyryl skeleton -- three -- place -- four -- place -- between -- association -- one -- a pile -- association -- or -- a duplex -- association -- being shown --] -- being shown -- having -- a carbostyryl derivative -- or -- the -- a salt -- preferably It is related with the living body endotoxin mold bacterial infection therapy agent based on the ADP-ribosylation inhibition activity which makes an active principle a 2-(4-KURORU benzoylamino)-3-(2-quinolone-4-IRU) propionic acid or its salt.
[0002]
[Description of the Prior Art] The carbostyryl derivative shown by the above-mentioned general formula (I) and its process are indicated by JP,63-35623,B, and it is known that they are also useful as antiulcer drug. Furthermore, it is indicated by JP,3-74329,A that those compounds are useful also as a gastritis therapy agent. According to statistics of WHO in 1990, it is said that it was occupied according to an infectious disease, and there are most deceased of acute respiratory infections, diarrhea, and tuberculosis, and the annual death toll amounts to 10 million people with these three diseases also in it one third of all the deceased in the world. By an increment and improvement in the speed of recent years of international traffic, the traffic between people's each country is becoming still more frequent. In connection with it, diffusion of the serious disease which spreads with migration of people becomes a problem. Infectivity diseases, such as toxigenic Escherichia coli, Salmonella, pathogenic vibrio (Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus), a dysentery bacillus, and the genus Campylobacter, are mentioned to the enteric infection especially with high occurrence frequency called traveler's diarrhea.
[0003] Cholera is a disease with the very high death rate which makes a subject diarrhea of intense ****** produced by infection of Vibrio cholerae. The onset device of this ****** diarrhea is considered as follows.
1. Vibrio cholerae by which the ingestion was carried out causes the ****** diarrhea which is

the cardinal symptom of cholera to the tunica mucosa intestini tenuis through Cl-channel (CFTR) of the 5.cAMP dependency to which production 3.CT raises [adhesion / fixing 2.CT (cholera toxin)] activation 4.cAMP in adenylate SAIKURAZE of an intestinal tract epithelial cell. That is, a cholera toxin and a pertussis toxin are toxins which check the signal transduction on the lower stream of a river by carrying out ADP-ribosylation of the G protein (protein which combines a guanine nucleotide (GTP and GDP) specifically) (pathophysiology, 14 (3), 181-186 (1995), Tetsuya Iida, ******, Takeshi Honda). It is the system which an acceptor stimulus minds promotion nature (Gs) and control nature GTP binding protein (Gi), and increases adenylate cyclase activity, respectively, and the cell response by the toxin controls, and many acceptors see. From this system, intracellular cyclic AMP (cAMP) concentration fluctuates, cAMP dependency protein-kinase (A-kinase) activity changes, and it is led by the phosphorylation of functional protein. Although NAD used for ADP-ribosylation has the structure which ADP ribose and nicotinamide combined, it calls ADP-ribosylation the reaction which this ADP ribose section transfers to protein. This reaction was discovered in 1968 as a reaction in which a diphtheria toxin carries out a catalyst. The target protein of a diphtheria toxin is EF2 (peptide chain elongation factor), since it will lose a function if ADP-ribosylation of EF2 is carried out, expanding of a peptide chain stops on a ribosome and it results in cell death.
[0004] Cholera toxin is a typical A-B mold toxin, and consists of a B subunit which participates in association to A subunit which has activity, and a receptor. A subunit is that in which A1 peptide of 21.8kDa(s) and A2 peptide of 5.4kDa(s) carried out the S-S bond, and five B subunits have combined one B subunit to one A subunit by 11.6kDa(s). A1 peptide discovers the activity as cholera toxin, and it needs reduction of the S-S bond between A1 peptide and A2 peptide. CT which B subunit combined with the cell by having made GM-1 ganglioside on a cell membrane into the receptor, and combined with GM1 through B subunit is incorporated by endocytosis (endocytosis). A1 peptide of cholera toxin carries out ADP-ribosylation of the alpha subunit of trimer G protein (Gs), and activates adenylate SAIKURAZE this alpha subunit of whose by which ADP-ribosylation was carried out is an effector. Although cholera toxin (A1 peptide) is that which carries out ADP-ribosylation of the alpha subunit of Gs (that is, A1 peptide starts an ADP ribose radical from NAD, and has the ADP ribosyl transferase activity transferred to the target protein of Gsalpha), in order that the ADP-ribosylation of Gsalpha by this CT may control the GTPase activity of Gsalpha, adenylate SAIKURAZE is maintained by the activated state, consequently intracellular cAMP concentration rises continuously. For this reason, while the water absorption through the Na+-Cl-symport system on an intestinal lumen side cell membrane is controlled, secretion of Cl-ion through Cl-channel is promoted and the superfluous body fluid secretion (diarrhea) to an intestinal lumen is caused as total. Therefore, if the activity of the cholera toxin which Vibrio cholerae produces can be checked and detoxified, it will be thought that the fundamental therapy of cholera is attained.
[0005]
[Problem(s) to be Solved by the Invention] With various kinds of above toxin mold bacterial enteric infection diseases, ADP-ribosylation is involving, and since it is thought by checking the ADP-ribosyl transferase that the fundamental therapy of this infectious disease is possible, development of the drug which has such ADP-ribosyl transferase inhibitory action is desired.
[0006]
[Means for Solving the Problem] As a result of repeating research variously in order to find out the drug which has ADP-ribosyl transferase inhibitory action in view of the above-mentioned actual condition, this invention persons have the carbostyryl derivative shown by said general formula (I), and the ADP-ribosyl transferase inhibitory action in which a 2-(4-KURORU benzoylamino)-3-(2-quinolone-4-IRU) propionic acid or its salt was excellent above all, find out that it is useful for the therapy of living body endotoxin mold bacterial infection, and came to complete this invention. Carrying out a deer, this invention offers the therapy agent of the carbostyryl derivative shown by said general formula (I), and the living body endotoxin mold bacterial infection which makes an active principle a 2-(4-chlorobenzo ylamino)-3-(2-quinolone-4-IRU) propionic acid or its salt above all. The living body endotoxin mold bacterial infection therapy agent of this invention can also be prepared in the gestalt of the compounding agent

which blended the carbostyryl derivative further shown by said general formula (I), or its salt and antibiotic. As an antibiotic used for the gestalt of this compounding agent, tetracycline antibiotics, such as new quinolone system antibiotics [, such as NAFUROKISASHIN, enoxacin, ofloxacin, SHIPUROKISASHIN, lomefloxacin toss FUROKISASHIN spa FUROKISASHIN, and levofloxacin,];, for example, a tetracycline, tetracycline hydro chloride, tetracycline meta-phosphite, and oxytetracycline hydro chloride, can be illustrated, for example.

[0007] The living body endotoxin mold bacterial infection therapy agent of this invention is prepared by the gestalt of common physic pharmaceutical preparation with the above-mentioned antibiotic by request in the carbostyryl derivative shown by said general formula (I), or its salt. Such pharmaceutical preparation is prepared using a diluent or excipients, such as the bulking agent usually used, an extending agent, a binder, moisture adhesive material, disintegrator, a surface active agent, and lubricant. As this physic pharmaceutical preparation, various kinds of gestalten can choose according to the therapy purpose, and a tablet, a pill, powder, liquids and solutions, suspension, an emulsion, a granule, a capsule, suppositories, injections (liquids and solutions, an emulsion, suspension, etc.), syrups, etc. are mentioned as that typical thing. Moreover, it can blend with resin etc. and can also be used, being able to raise sustained-release.

[0008] It faces fabricating in the gestalt of a tablet and a well-known thing can be conventionally used widely in this field as support. For example, a lactose, white soft sugar, a sodium chloride, grape sugar, a urea, starch, a calcium carbonate, Excipients, such as a kaolin, crystalline cellulose, and a silicic acid, water, ethanol, Propanol, simple syrup, grape-sugar liquid, starch liquid, a gelatin solution, A carboxymethyl cellulose, a shellac, methyl cellulose, potassium phosphate, Binders, such as a polyvinyl pyrrolidone, desiccation starch, sodium alginate, Agar powder, the end of a laminaran, a sodium hydrogencarbonate, a calcium carbonate, Polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester, sodium lauryl sulfate, Disintegrator, such as a stearin acid monoglyceride, starch, and a lactose, white soft sugar, Collapse inhibitors, such as stearin, cocoa butter, and hydrogenated oil, a quaternary ammonium base, Lubricant, such as a polyethylene glycol, etc. can be illustrated in adsorbents, such as moisturizers, such as absorption enhancers, such as sodium lauryl sulfate, a glycerol, and starch, starch, a lactose, a kaolin, a bentonite, and a colloid silicic acid, purification talc, a stearate, and the end of a boric acid. Furthermore, a tablet can be used as the tablet which gave the usual coating if needed, for example, a sugar-coated tablet, a gelatin encapsulation lock, an enteric tablet, a film coated tablet or an auxiliary rim lock, and a multilayered tablet.

[0009] It can face fabricating in the gestalt of a pill, and a thing conventionally well-known in this field as support can be used widely, for example, disintegrator, such as binders, such as excipients, such as grape sugar, a lactose, starch, cacao butter, hardening vegetable oil, a kaolin, and talc, gummi arabicum pulveratum, powdered tragacanth, gelatin, and ethanol, a laminaran, and agar, etc. can be illustrated. It can face fabricating in the gestalt of suppositories, and a conventionally well-known thing can be widely used as support, for example, the ester of a polyethylene glycol, cacao butter, higher alcohol, and higher alcohol, gelatin, semisynthetic glyceride, etc. can be mentioned.

[0010] When prepared as injections, it is prepared as liquids and solutions, an emulsion, or suspension, and they are usually sterilized, and it is desirable that they are blood and an isotonicity. On the occasion of fabricating in the gestalt of these liquids and solutions, an emulsion, and suspension, all the things commonly used in this field as a diluent can be used, for example, water, ethyl alcohol, propylene glycol, ethoxylation isostearyl alcohol, polyoxy-ized isostearyl alcohol, and polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester can be mentioned. In addition, the salt, the grape sugar, or the glycerol of sufficient amount to prepare an isosmotic solution in this case may be made to contain in this therapy agent, and a coloring agent, a preservative, perfume, a flavor agent, a sweetening agent, etc. and other drugs may be made to contain the usual solubilizing agent, a buffer, an aponia-ized agent, etc. in this therapy agent if needed further.

[0011] Although especially the amount of the carbostyryl derivative (I) which should be contained to the drugs of this invention, or its salt is not limited but it is chosen broadly, it is usually 5 - 50

% of the weight preferably one to 70% of the weight among [all] a constituent. Others in case the medication method of the drugs of this invention is chosen especially for the specific therapy purpose do not have especially a limit, and a medicine is prescribed for the patient by the approach according to various formulation, a patient's age, the conditions of sex and others, extent of a disease, etc. For example, in the case of a tablet, a pill, liquids and solutions, suspension, an emulsion, a granule, syrups, and a capsule, it is administered orally. moreover, in the case of injections, it is independent -- it is -- it mixes with the usual water additions, such as grape sugar and amino acid, and administers intravenously -- having -- further -- the need -- responding -- independent -- the inside of intramuscular and a hide, and hypodermically -- or intraperitoneal administration is carried out. In the case of suppositories, intrarectal administration is carried out.

[0012] Although the dose of the drugs of this invention is suitably chosen by direction for use, a patient's age, the conditions of sex and others, extent of a disease, etc., the amount of a carbostyryl derivative (I) or its salt is usually good to be good to be referred to as 0.6-50mg per weight per day of 1kg, and to make 10-1000mg of active principles contain in administration unit form voice.

[0013]

[Effect of the Invention] The compound of this invention can check an ADP-ribosyl transferase and can improve various kinds of morbid symptoms started by carrying out ADP-ribosylation of the protein. concrete -- for example, a toxin -- primeval -- the improvement of the shape of diarrhea of the enteric infection by living body endotoxin mold bacteria, such as Escherichia coli, Salmonella, pathogenic vibrio (Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus), a dysentery bacillus, and the genus Campylobacter, etc. is mentioned.

[0014]

[Example] Below, the example of pharmaceutical preparation and a pharmacological test are mentioned, and the drugs of this invention are explained still more concretely.

[0015] Example 1 of pharmaceutical preparation 2-(4-KURORU benzoylamino)-3-(2-quinolone-4-IRU) propionic acid 150g Avicel (a brand name, Asahi Chemical Co., Ltd. make) 40g Corn starch 30g Magnesium stearate 2g Hydroxypropyl methylcellulose The 10g polyethylene glycol - 6000 3g Castor oil 40g Methanol 40g this invention compound, Avicel, corn starch, and magnesium stearate are tableted by glycocalyx R10mm Khine after mixed polish. It covers with the film coating agent which consists the obtained tablet of the hydroxypropyl methylcellulose, a polyethylene glycol -6000, castor oil, and a methanol, and a film coated tablet is manufactured.

[0016] Example 2 of pharmaceutical preparation 2-(4-KURORU benzoylamino)-3-(2-quinolone-4-IRU) propionic acid 150g Citric acid 1.0g Lactose 33.5g Phosphoric-acid dicalcium 70.0g Pluronic F-68 30.0g Sodium lauryl sulfate 15.0g Polyvinyl pyrrolidone 15.0g Polyethylene glycol (carbowax 1500) 4.5g Polyethylene glycol (carbowax 6000) 45.0g Corn starch 30.0g Desiccation sodium lauryl sulfate 3.0g Desiccation magnesium stearate 3.0g Ethanol ** Amount [0017] this invention compound, a citric acid, a lactose, phosphoric-acid dicalcium, Pluronic F-68, and sodium lauryl sulfate are mixed. Wet granulation of the above-mentioned mixture is carried out with the alcoholic solution which contains a screen, a polyvinyl pyrrolidone, and carbowaxes 1500 and 6000 on No.60 screen. Alcohol is added if needed and powder is used as a paste-like lump. Corn starch is added, and mixing is continued until a uniform particle is formed. No.10 screen is passed, and it puts into a tray, and dries in 100-degree C oven for 12 to 14 hours. A screen, desiccation sodium lauryl sulfate, and desiccation magnesium stearate are added on No.16 screen, it mixes, and a desiccation particle is compressed into a desired configuration with a tableting machine. The above-mentioned core part is processed with a varnish, talc is sprinkled, and absorption of moisture is prevented. An under coat is covered around a core part. Varnish covering of count sufficient [sake / for oral administration] is performed. In order to make a tablet completely round and smooth, undercoat and smooth covering are applied further. Coloring covering is performed until desired tone is obtained. After desiccation, a covering tablet is polished and it is made the tablet of uniform gloss.

[0018] Example 3 of pharmaceutical preparation 2-(4-KURORU benzoylamino)-3-(2-quinolone-4-IRU) propionic acid 5g Polyethylene glycol (molecular weight: 4000) 0.3g Sodium chloride 0.9g

Polyoxyethylene sorbitan monooleate 0.4g Sodium metabisulfite 0.1g methylparaben 0.18g Propylparaben 0.02g Distilled water for injection 10.0ml [0019] It dissolves in distilled water of the above-mentioned abbreviation moiety at 80 degrees C, agitating the above-mentioned paraben, the sodium metabisulfite, and a sodium chloride. The obtained solution is cooled to 40 degrees C, and a polyethylene glycol and polyoxyethylene sorbitan monooleate are dissolved in this invention compound and the next into the solution. Next, distilled water for injection is appended to the solution, and it prepares in the last capacity, and it sterilizes by carrying out sterilization filtration using a suitable filter paper, and injections are prepared.
[0020] [Pharmacological test]
Agmatine assay agmatine assay was performed using the approach (Kato I., Noda M.; ADP-ribosylation of cell membrane proteins by staphylococcal alpha-toxin and leukocidin in rabbit erythrocytes and polymorphon; EFBS Lett., 1989, 281, 185-190) to have reported Noda and others. Namely, potassium phosphate buffer-solution (pH7.5) [5mM MgCl2,100microM of 50mM Guanosine-3-phosphoric acid (GTP), 100microM[adenine-14C] NAD (60000cpm) and 20mM Dithiothreitol (DTT), The cholera toxin A subunit (CTA) and specimen of 1microg were mixed to content] (whole-quantity 300microl), and 20mM agmatine and ovalbumin (0.1mg/(ml)) were made to act at 30 degrees C for 3 hours. 50microl extraction of was done from this reaction mixture, and the index was asked for the rate of inhibition of the ADP-ribosyl transferase activity according formation of this [adenine-14C] ADP-ribosylation agmatine that measured the count of the [adenine-14C] ADP-ribosylation agmatine which lets it pass to Dow-Jones EKKU (Dowec) AG1-X2 (Biorad make) put in the 0.5x2cm column, and is formed except for unreacted [adenine-14C] NAD to a specimen. The 2-(4-chlorobenzo ylamino)-3-(2-quinolone-4-IRU) propionic acid of this invention compound was used as a trial compound, and it was made to add and react to the above-mentioned system of reaction as a 0 - 5.0mM water solution in the above-mentioned trial. Moreover, distilled water was used as contrast. The relative activity which computed the value of contrast as 100% showed the ADP-ribosyl transferase activity of a trial compound. The result is shown in Table 1, this invention compound has ADP-ribosyl transferase inhibitory action so that clearly from the result.
[0021]
[Table 1]
Trial compound concentration (mM) Relative activity (%)**SD 0 100 **3.6 0.2 98.8**8.6 0.5 92.7**3.3 1.0 91.6**1.9 2.0 70.1**2.3 5.0 16.5**0.2

[Translation done.]